

Interakcje leków opioidowych, wykorzystywanych w pracy ratownika medycznego

Ewelina Guzy

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza- Modrzewskiego

Streszczenie

Ostatnie lata dostarczyły znaczną wiedzę na temat występowania interakcji leków. Leki oddziałują wzajemnie na siebie modyfikując swoje biologiczne działanie. Takie połączenie może wywołać korzystny efekt terapeutyczny, lub przyczynić się do powstania reakcji niepożądanych. Występowanie interakcji lekowych może zależeć od różnych czynników, takich jak np. starszy wiek pacjenta, bądź współistnienia innych jednostek chorobowych. Leki opioidowe mogą wchodzić w interakcje z różnymi preparatami, również stosowanymi w farmakoterapii bólu. Niniejszy artykuł zawiera mechanizmy działania opioidów stosowanych w ratownictwie medycznym tj. morfiny, tramadolu i fentanylu oraz przede wszystkim interakcje, jakie mogą nastąpić w wyniku równoczesnego stosowania kilku leków.

Słowa kluczowe: interakcje lekowe, morfina, tramadol, fentanyl

Wstęp

Medycyna XXI wieku często związana jest z równoczesnym stosowaniem wielu leków. Ich wzajemne oddziaływanie może wywołać efekt korzystny, bądź niepożądany leczenia pacjenta dlatego proces ten, zwany interakcją jest istotnym elementem współczesnej terapii.

Interakcje leków występują wówczas, gdy końcowy efekt działania jednego leku zostanie zmieniony przez działanie drugiego. Zatem można stwierdzić, iż równocześnie stosowane leki oddziałują względem siebie, modyfikując swe biologiczne działanie[1,2]. Na obecność interakcji może wpływać wiele czynników: występowanie wielu schorzeń, wiek pacjenta, nadmierne, samodzielne stosowanie leków, lub suplementów diety, czy otyłość, lub niedożywienie[2]. Istotne interakcje zachodzą przede wszystkim między lekami, które posiadają wąski współczynnik terapeutyczny, a więc granica między leczniczym działaniem leku a jego toksycznością jest bardzo niewielka. W tych przypadkach skutki wzajemnego oddziaływania leków możemy zaobserwować w bardzo widoczny sposób[3].

Głównymi i najistotniejszymi rodzajami interakcji są interakcje zachodzące w fazie farmakokinetycznej oraz farmakodynamicznej. Wyróżniamy również interakcje w fazie farmaceutycznej, które w odróżnieniu od pozostałych zachodzą na zewnątrz organizmu. Powstają one przede wszystkim podczas przygotowywania lub przechowywania preparatów, bądź też podania ich w płynie infuzyjnym lub w jednej strzykawce[3]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, interakcje farmaceutyczne możemy podzielić na: fizyczne oraz chemiczne.

Zmiana stanu fizycznego jednego leku pod wpływem działania drugiego leku może nastąpić na skutek np. połączenia cieczy niemieszających się, czy też zastosowania złego rozpuszczalnika, bądź jego zbyt małej ilości[2,3].

Interakcje farmaceutyczne o mechanizmie chemicznym polegają natomiast na powstaniu reakcji chemicznej między lekami, przez co dochodzi do wytrącenia z roztworu jednej ze znajdujących się tam substancji[2].

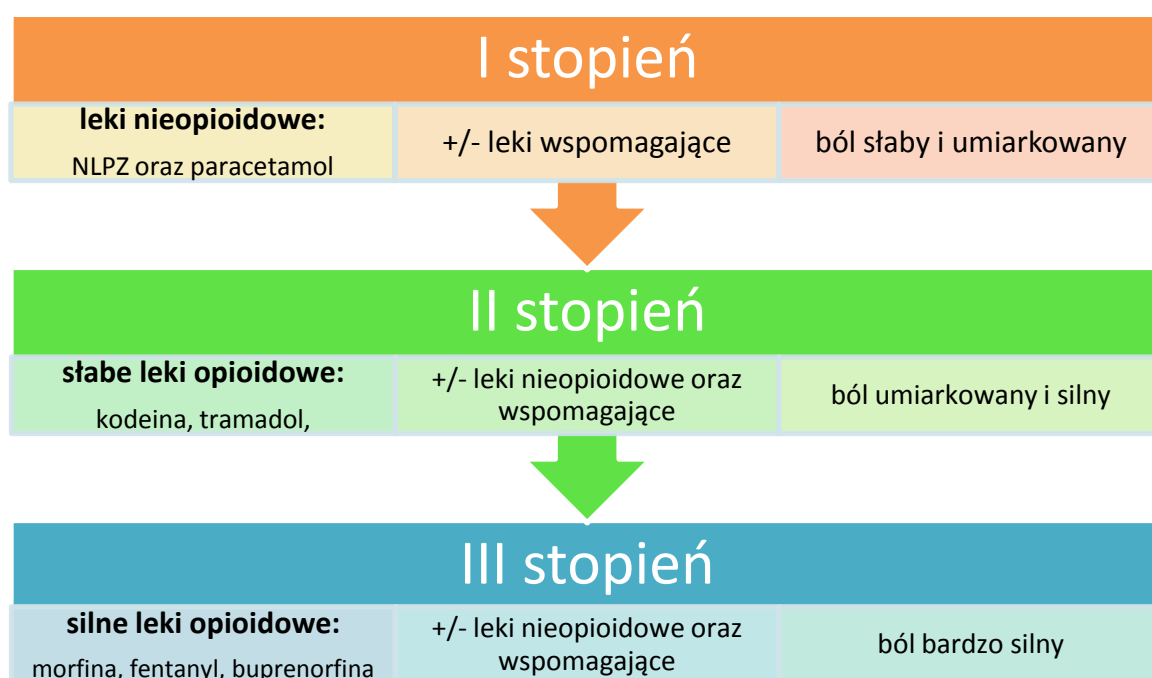
Farmakokinetyczne interakcje zalicza się do jednych z najczęściej występujących. Owe wzajemne oddziaływanie powstaje, gdy jeden lek wpływa na przebieg reakcji chemicznej drugiego leku. Tego rodzaju interakcje mogą doprowadzić do zmiany stężenia leku w organizmie, przez co dojdzie do nasilenia, bądź osłabienia jego działania[3,4]. Interakcje farmakokinetyczne zachodzą w fazie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania leku[4].

Ostatni typ interakcji polega na wpływie jednego leku na działanie toksyczne bądź lecznicze drugiego[3]. Mogą one nasilać wzajemnie swój efekt(działanie synergistyczne), lub też działać antagonistycznie na dany receptor czy efektor. Interakcje farmakodynamiczne możemy podzielić na enzymatyczne, receptorowe i fizjologiczne[2,3,5]. Farmakodynamiczne oddziaływanie leków względem siebie nie powoduje żadnych zmian w stężeniu leku, ani w miejscu działania leku, w przeciwieństwie do interakcji farmakokinetycznych[5].

Pomiędzy lekami stosowanymi w tym samym czasie zachodzą różnego rodzaju oddziaływania, również między substancjami zwalczającymi ból, czyli np. opioidami. W dzisiejszych czasach, zainteresowanie lekami opioidowymi, ich właściwościami jest coraz większe ze względu na coraz częstsze ich użycie u osób z różnymi bólami przewlekłymi- nie tylko nowotworowymi [6].

Leki opioidowe

Kluczowym elementem w każdym postępowaniu przeciwbólowym jest uzyskanie jak najszybszego działania zmniejszającego odczuwanie bólu, przy uniknięciu wystąpienia niepożądanych skutków ubocznych. W 1986 roku po raz pierwszy Światowa Organizacja Zdrowia przedstawiła schemat postępowania w leczeniu bólu nowotworowego. W tym algorytmie, zwanym drabiną analgetyczną wyróżniono trzy grupy leków przeciwbólowych, stosowanych w zależności od poziomu występowania bólu (Rys. 1) [15].



Rysunek 1. Drabina analgetyczna według Światowej Organizacji Zdrowia(WHO).

W leczeniu farmakologicznym bólu nie tylko o podłożu nowotworowym istotną rolę odgrywają analgetyki opioidowe. To leki, które oddziałują bezpośrednio na receptory opioidowe, a konkretnie na ich trzy rodzaje: μ , δ , i κ , które znajdują się w mózgu, rdzeniu kręgowym i tkankach obwodowych [8,9]. Do niedawna uważano, iż wszystkie opioidy funkcjonują w ten sam sposób. Okazało się jednak, że ta grupa leków różni się swoim działaniem ze względu na odmienne właściwości fizykochemiczne oraz powiązania do różnych typów receptorów [8].

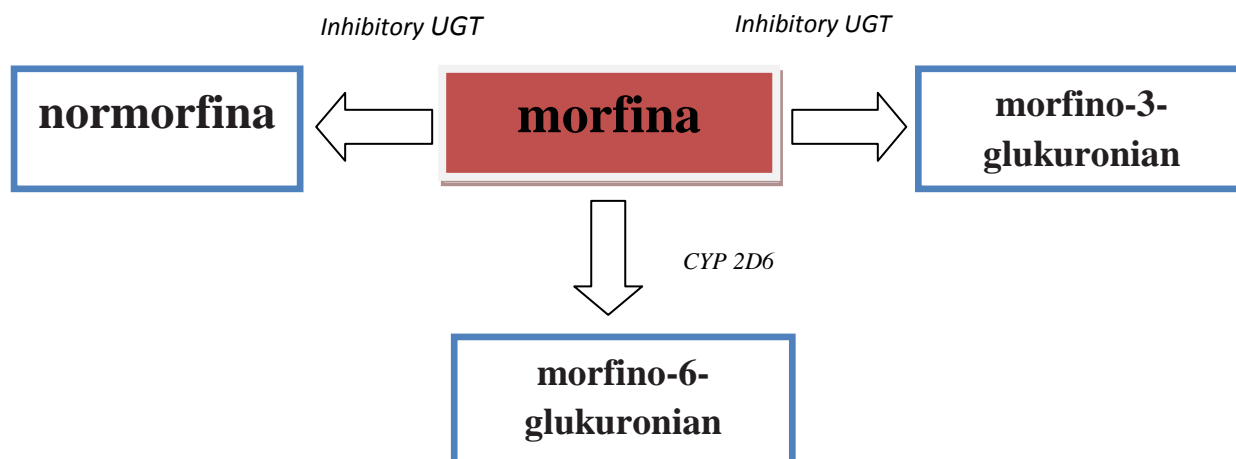
Leki opioidowe możemy podzielić na te o słabszym działaniu, tj. kodeina, tramadol, czy dihydrokodeina, jak i również na te, których działanie ma silniejszą moc. Do silnych opioidów zaliczamy m.in. morfinę, oksykodon, fentanyl, petydynę i burprenofinę [4,6]. Ratownik medyczny może samodzielnie stosować morfinę, ale ma również kontakt z innymi opioidami w ramach karetki S czy SOR, tj. z fentanylem oraz tramadolem.

Morfina

Morfina należy do silnych leków przeciwbólowych, którą zazwyczaj wykorzystuje się do uśmierzania bólu nowotworowego. Jest czystym agonistą receptorów opioidowych μ , rzadziej reaguje z receptorami κ i δ [9,11]. W powszechnej opinii uważa się, iż receptory μ odpowiadają za depresję oddechową, analgezję nardzeniową oraz stan euforii. Swoje działanie przeciwbólowe opiera na wiązaniu się z receptorami opioidowymi na poziomie zarówno nardzeniowym, jak rdzeniowym i obwodowym. Działanie na ośrodkowy układ nerwowy polega przede wszystkim na efekcie uspokajającym oraz przeciwbólowym. Morfina powoduje hamowanie czynności ośrodka oddechowego a także kaszlu, który znajduje się w rdzeniu przedłużonym. Działanie tego leku powoduje również zwężenie źrenic u pacjenta. Jeśli dojdzie do przedawkowania morfiny charakterystycznym objawem będą właśnie szpilkowate źrenice. Morfina wykazuje również wpływ na mięśnie gładkie, powodując ich skurcz, za wyjątkiem mięśni macicy oraz naczyń krwionośnych. W wyniku tego dochodzi do dłuższego przebywania treści pokarmowej w żołądku ze względu na skurcz odźwiernika a także do zaparć wywołanych przez wzmożenie napięcia mięśni okrężnych jelit. Jeśli chodzi o działanie obwodowe morfina ma również wpływ na uwalnianie się histaminy [16].

Morfina metabolizowana jest najczęściej w wątrobie (Rys. 2) do morfino-3-glukuronianu (M3G) oraz w mniejszej części do morfino-6-glukuronianu (M6G), który charakteryzuje się kilkakrotnie silniejszym działaniem analgetycznym niż morfina. Morfino-3-glukuronian nie

wykazuje działania opioidowego, posiada jednak właściwości neurotoksyczne, które zostały potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Inną pochodną morfiny jest nomorfina, stanowiąca niewielki procent tych metabolitów. Są one w całości wydalone z organizmu wraz z moczem za pomocą nerek[11,12,13].



Rysunek 2.Metabolizm morfiny

Pomimo rozległego zastosowania morfiny, a także posiadania obszernej wiedzy na temat jej właściwości, można zauważyć niewystarczającą ilość badań dotyczących jej interakcji[6].

Po zastosowaniu tego opioidu wraz z amitryptyliną, deksametazonem, czy ketaminą można zaobserwować zaostrenie analgezji morfinowej. Może to wynikać z faktu, iż te leki zwiększają biodostępność morfiny, czyli odsetek substancji, która po podaniu doustnym dostaje się do krwioobiegu[11,16].

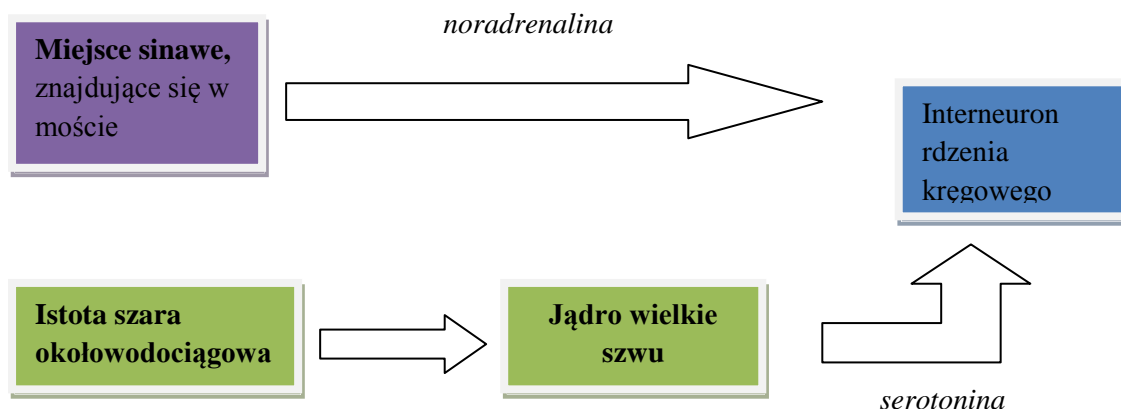
Morfina wykazuje działanie synergistyczne z lekami, które tak jak ona wpływają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy(OUN), tj.: leki uspokajające, barbiturany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, czy leki przeciwhistaminowe [9,11]. Taka interakcja może doprowadzić do zapaści oddechowej, silnego uspokojenia, spadku ciśnienia tętniczego krwi a nawet do wystąpienia śpiączki[16].Spowolnienie procesów metabolicznych morfiny może wywołać równoczesne stosowanie tego opioidu z benzodiazepinami, które również są metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach wykazano hamujący wpływ np. diazepamu na aktywność UGT- izoenzymu UDP-glukuronylotransferazy, który bierze udział w procesie metabolicznym. Skojarzenie morfiny z benzodiazepinami zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii, głębokiej sedacji, delirium i depresji ośrodka oddechowego [6]. Leki o działaniu antycholinergicznym oraz antagoniści receptora 5HT3 podane jednocześnie z morfiną nasilają zaparcia [11]. Występowanie nagłych skurczy poszczególnych grup

mięśniowych, czyli mioklonii może zwiększyć połączenie tego opioidu z lekami przeciwdepresyjnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, bądź też fenotiazynami [6,11].

Zastosowanie naloksonu w związku z zatruciem, bądź przedawkowaniem leków opioidowych np. morfiny, wiąże się z wystąpieniem korzystnej interakcji. Nalokson należy do antagonistów receptorów opioidowych. Wykazuje swoje działanie w obecności agonistów, wypierając ich z receptorów. W ten sposób eliminuje centralne i obwodowe objawy niepożądane, a więc depresję oddechową, czy zwężenie źrenic[18].

Tramadol

Obok kodeiny, tramadol jest czołowym przedstawicielem analgetyków II stopnia, czyli tzw. słabych opioidów. To syntetyczny lek, który oddziałuje agonistycznie na receptory opioidowe [9,10]. W porównaniu z innymi agonistami opioidowymi takimi jak: morfina, czy petydyna, tramadol ze względu na małe powiązanie z receptorami μ , δ i κ sporadycznie powoduje depresję oddechową, uzależnienie fizyczne oraz objawy niepożądane ze strony układu sercowo- naczyniowego. Podaje się go przy występowaniu ostrego lub przewlekłego bólu pourazowego, pooperacyjnego, czy też nowotworowego [10]. Tramadol to lek o zdwojonym mechanizmie działania. Po pierwsze wykazuje powinowactwo do receptorów μ , które jest około 6000 razy słabsze od morfiny. Drugim głównym mechanizmem działania jest aktywacja układu zstępującego bólu, poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny oraz noradrenaliny [9,10]. Zstępujące szlaki kontroli bólu rozgałęziają się na dwie drogi (Rys. 3). Pierwsza z nich ma początek w okolicy istoty szarej okółowodociągowej w śródmózgowiu. Posiada ona synapsy w jądrze szwu, w rdzeniu przedłużonym, których włókna nerwowe biegną do interneuronów rdzenia kręgowego. Neurotransmitterem jest tutaj serotonina. Druga droga rozpoczyna się w miejscu sinawym w moście i tak samo biegnie do interneuronów rdzenia kręgowego. Przekąźnikiem uwalnianym w tym miejscu jest noradrenalina. Zwiększenie stężenia serotoniny oraz noradrenaliny spowodowane przez tramadol w układzie zstępującym hamowania bólu, spowoduje wstrzymanie przekąźnictwa impulsów bólowych w neuronach tylnych rogów rdzenia kręgowego bezpośrednio, lub przez udziale interneuronów [4,10].



Rysunek 3. Mechanizm działania tramadolu na zstępujący układ hamowania bólu.

Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale polimorficznego izoenzymu CYP2D6 cytochromu P-450. Należy go zatem ostrożnie stosować z lekami, które hamują aktywność CYP2D6 a więc z lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak np. haloperidol [4,9]. Nie jest wskazane również równoczesne podawanie tego opioidu z lekami przeciwdepresyjnymi, hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna), ze względu na możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego. Jest on spowodowany wzrostem stężenia serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym, a jego objawami są: gorączka, pobudzenie, splątanie, niezdolność, nadmierne pocenie się, biegunka i drgawki kloniczne. Zespół serotoninowy rozwija się najczęściej w ciągu kilku godzin po podaniu dawki zwiększającej stężenie serotoniny w organizmie [4,9,10]. W piśmiennictwie można także odnaleźć dane na temat występowania drgawek u osób chorych na padaczkę, bądź też niechorujących na nią po zbyt szybkim podaniu tramadolu, lub u pacjentów leczonych tym opioidem podawanym razem z innymi lekami, które obniżają próg drgawkowy. Do takich leków zalicza się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny [4,10].

Fentanyl

Fentanyl podobnie jak morfina jest silnym analgetykiem oraz czystym agonistą receptora μ . Działa ok. 100 razy silniej niż wspomniana wcześniej morfina, poprzez lepszą rozpuszczalność w tłuszczach i łatwiejszą przenikalność przez barierę krew- mózg [14]. Badania na zwierzętach wskazują, iż po wchłonięciu fentanyl jest skutecznie rozprzestrzeniany do mózgu, płuc oraz serca i śledzony, potem przechodzi również do tkanki tłuszczowej oraz mięśni [17]. Fentanyl wykazuje mniejsze działanie obwodowe od morfiny. Nie wpływa na uwalnianie histaminy a co za tym idzie również na ciśnienie krwi oraz

wystąpienie odczynów alergicznych, takich jak: świąd, zaczerwienienie skóry, czy pokrzywka. Wpływa natomiast tak jak morfina na depresję ośrodka oddechowego, zaparcia, wystąpienie bradykardii i zwężenie źrenic.

Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP 3A4 do postaci nieaktywnego norfentanylu. Następnie on oraz jego metabolit zostają wydalone z organizmu wraz z moczem, w 7-10% w niezmienionej postaci [6,13,14]. Pacjenci, u których należy wdrożyć leczenie fentanylem oraz innym lekiem, który modyfikuje aktywność CYP 3A4 wymagają obserwacji. Zostały bowiem opisane przypadki, gdzie po dołączeniu itrakonalzolu u pacjenta zaobserwowano mioklonie i majaczenia wraz z pobudzeniem, a po zastosowaniu klarytromycyny wystąpiła depresja ośrodka oddechowego [6]. Leki te oraz inne inhibitory CYP 3A4 takie jak: diltiazem, midazolam, amiodaron, czy werapamil hamują metabolizm fentanylu, co prowadzi do zwiększenia stężenia tego opioidu w organizmie a w konsekwencji do pojawienia się objawów niepożądanych. Należy zatem monitorować osoby otrzymujące równocześnie fentanyl i inhibitory CYP 3A4, a w razie konieczności modyfikować dawki [12,13,17]. Dodanie natomiast do fentanylu induktora CYP 3A4, którym jest m. in. deksametazon może spowodować obniżenie działania przeciwbólowego przez wzmożenie przemiany do nieaktywnych metabolitów [13]. Przeciwwskazane jest również łączenie fentanylu z innymi lekami mającymi depresyjny wpływ na układ oddechowy. Barbiturany, benzodiazepiny, pochodne fenotiazyny, leki przeciwdepresyjne, czy alkohol powodują podwyższenie ryzyka depresji ośrodka oddechowego, jeśli są podawane z silnymi lekami opioidowymi [9,12]. Nie jest również wskazane jednoczesne podawanie fentanylu z częściowymi agonistami lub antagonistami opioidowymi (buprenorfina, pentazocyna, nalorfina). Leki te cechuje duże powinowactwo do receptorów opioidowych a także niska aktywność wewnętrzna, w związku z czym hamują one działanie przeciwbólowe fentanylu. U osób uzależnionych od opioidów podanie buprenorfiny która jest częściowym agonistą receptorów opioidowych może wywołać zespół odstawienny [17].

Podsumowanie

W pracy przedstawiono zagadnienie interakcji wybranych leków opioidowych wykorzystywanych w swojej pracy przez ratowników medycznych. Warto zatem zapamiętać następujące fakty:

- Interakcje lekowe zachodzą wtedy, gdy końcowy efekt działania jednego leku zostanie przekształcony przez działanie drugiego. Głównymi rodzajami interakcji są: interakcje farmaceutyczne, farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne.
- Efekt leków opioidowych zależy od wielu czynników warunkujących właściwości tych preparatów. Należy do nich zaliczyć m. in. powinowactwo danego leku do trzech rodzajów receptorów opioidowych μ , κ , δ , czy oddziaływanie na układ adrenergiczny, lub serotoninergiczny.
- Zaletą tramadolu jest słaby wpływ depresyjny na układ oddechowy, a także na uzależnienie fizyczne. Konsekwencjami łącznego podawania tramadolu z innymi lekami może być wystąpienie m. in. zespołu serotoninowego, czy drgawek.
- Morfina należy do silnych analgetyków metabolizowanych w wątrobie. Nie należy jej łączyć z benzodiazepinami, gdyż może zwiększyć się ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego.
- Fentanyl podobnie jak morfina należy do agonistów receptora μ i również nie należy go łączyć z lekami mającymi depresyjny wpływ na ośrodkowy układ oddechowy. Jest on metabolizowany przy udziale izoenzymu CYP 3A4, zatem podanie go z lekami, które będą hamować jego aktywność zwiększy prawdopodobieństwo wystąpienia bradykardii.
- W leczeniu bólu rzadko kiedy stosuje się monoterapię, zatem zawsze należy brać pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji. Należy również pamiętać, iż u jednego pacjenta interakcje lekowe dają wyraźne objawy niepożądane, natomiast u innych ta sama kombinacja leków takich objawów nie wywołą.

Piśmiennictwo:

1. Zygałło E. *Interakcje leków- elementy istotne w praktyce klinicznej*. Czasopismo Aptekarskie. 2008; 4 (172): 37-42.
2. Olszanecki R. *Interakcje leków* [w:] Korbut R (red.). *Farmakologia: Tajemnice*. Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2009; 678-686.
3. Krząśnik P. *Interakcje leków* [w:] Kostowski W, Herman Z.S (red.). *Farmakologia- Podstawy farmakoterapii, Tom 2*. Wyd. Lekarskie PZWL, 2004; 478-487.
4. Kotlińska- Lemieszek A. *Interakcje leków opioidowych- słabe opioidy*. Med. Paliatywna 2011; 1: 11-18.
5. Kozaczuk P, Zygałło E. *Interakcje leków w fazie farmakodynamicznej*. Farmakoekonomika Szpitalna. 2009; 8.
6. Kotlińska- Lemieszek A. *Interakcje leków opioidowych- silne opioidy*. Med. Paliatywna. 2011: 51-61.
7. Modlińska A, Buss T, Błaszczak F. *Oksykodon- słaby czy silny opioid? Opis przypadku*. Onkologia w praktyce klinicznej. 2011; 7, nr 1: 31-36.
8. Krajnik M, Żylicz Z. *Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów*. Polska Med. Paliatywna. 2, nr 2: 111-118.
9. Dobrogowski J, Przeklasa- Muszyńska A, Woron J, et al. *Zasady kojarzenia leków w terapii bólu*. Med. Paliatywna w Praktyce. 2007; 1, nr 1: 6-15.
10. Leppert W, Łuczak J. *Rola tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego*. Polska Med. Paliatywna. 2002; 1, nr 2: 93-105.
11. Kotlińska- Lemieszek A, Bączek E, Ciałkowska- Rysz A, et al. *Morfina w leczeniu bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Czy dobrze znamy ten lek? Jak go bezpiecznie stosować?* Med. Paliatywna 2010; 2: 67-80.
12. Pergolizzi J, Budd K, Dahan A, et al. *Opioidy i postępowanie w ciężkim bólu przewlekłym u osób starszych: konsensus międzynarodowego panelu ekspertów, ze szczególnym uwzględnieniem sześciu najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (buprenorfina, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon)*. Med. Paliatywna w Praktyce 2009. 3; nr 1: 40-66.
13. Kotlińska- Lemieszek A. *Ból u pacjenta z chorobą nowotworową- leczenie zazwyczaj skuteczne, ale nie zawsze. Z czego wynikają główne trudności?* Med. Paliatywna. 2009; 11-21.

14. Zylicz Z, Mercadante S. *Czy jest wystarczająco dużo dowodów, aby zalecać kojarzone stosowanie opioidów? Czy jeden plus jeden tworzy dwa czy może więcej?* Med. Paliatywna w Praktyce. 2010; 111-118.
15. Kotlińska- Lemieszek A, Deskur- Śmielecka E, Kluziak M, et al. *Leczenie bólów nowotworowych- w oparciu o aktualną wiedzę.* Nowiny Lekarskie 20011; 22-31.
16. http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=10946&item_id=30797
17. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000959/WC500033141.pdf
18. Orońska A. *Działania niepożądane opioidów.* Med. Paliatywna w praktyce. 2008; 155-163.

Opioids drug interactions used in the work of the paramedic.

Abstract

In recent years several studies have provided us with knowledge about the drug-drug interactions, which happen through modification of their biological activity. Such an interaction can either have a beneficial therapeutic effect or contribute to the adverse reactions. The risk of drug-drug interactions depends on a number of factors (e.g., age of a patient and coexistence of other diseases). Opioids can interact with complementary preparations, which are also used in the pharmacotherapy of pain. This article presents the mechanisms of action of opioids, which are used in emergency medical services, and their interactions with complementary drugs.

Key words: drug-drug interactions, morphine, tramadol, fentanyl